WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Bûro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 91/19710** C07D 401/12, A61K 31/415 A1 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Dezember 1991 (26.12.91) A61K 31/44

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP91/01057

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. Juni 1991 (07.06.91)

(30) Prioritätsdaten:

P 40 18 642.3

11. Juni 1990 (11.06.90)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REITER, Winfried [DE/ DE]; Emmishofer Str. 8, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): GRÖMMINGER, Konrad; Schorenweg 6A, D-7768 Stockach 13 (DE). KOHL, Bernhard; Heinrich-v.-Tet-tingen-Str. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH: Byk-Gulden-Str. 2. Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), GB tent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NEW SALT FORM

(54) Bezeichnung: NEUE SALZFORM

(57) Abstract

5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H- benzimidazol sodium salt monohydrate and a process for producing it are disclosed.

(57) Zusammenfassung

Das 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-monohydrat und Verfahren zu seiner Herstellung werden offenbart.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AU Australien F1 Finnland MN Mongolei BB Barbados FR Frankreich MR Mauritanien BB Belgien GA Gabon MW Malawi BF Burkina Faso GB Vereinigtes Königreich NL Niederlande BG Bulgarien GN Guinea NO Norwegen BJ Benin GR Griechenland PL Polen BR Brasilien HU Ungarn RO Rumānien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TC Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	AT	Österreich	ES	Spanien	MIL.	Mali
BB Barbados FR Frankreich MR Mauritanien BB Belgien GA Gabon MW Malawi BF Burkina Faso GB Vereinigtes Königreich NL Niederlande BG Bulgarien GN Guinea NO Norwegen BJ Benin GR Griechenland PL Polen BR Brasilien HU Ungarn RO Rumänien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TC Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	AU	Australien	FI	Finnland	MN	
BE Belgien GA Gabon MW Malawi BF Burkina Faso GB Vereinigtes Königreich NL Njederlande BG Bulgarien GN Guinea NO Norwegen BJ Benin GR Griechenland PL Polen BR Brasilien HU Ungarn RO Rumänien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Srl Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	BB	Barbados	FR	Frankreich		. •
BF Burkina Faso GB Vereinigtes Königreich NL Njederlande BG Bulgarien GN Guinea NO Norwegen BJ Benin GR Griechenland PL Polen BR Brasilien HU Ungarn RO Rumänien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Srl Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	BE	Belgien .	GA	Gabon		
BG Bulgarien GN Guinea NO Norwegen BJ Benin GR Griechenland PL Polen BR Brasilien HU Ungarn RO Rumānien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich		
BJ Benin GR Griechenland PL Polen BR Brasilien HU Ungarn RO Rumänien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Srl Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	BG	Bulgarien	GN			•
BR Brasilien HU Ungarn RO Rumānien CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Căte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	BJ	Benin	GR	Griechenland	. –	
CA Kanada IT Italien SD Sudan CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	BR	Brasilien	HU	Ungarn		
CF Zentrale Afrikanische Republik JP Japan SE Schweden CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Srl Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	CA	Kanada	IT	Italien	_	
CG Kongo KP Demokratische Volksrepublik Korea SN Senegal CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan		
CH Schweiz KR Republik Korea SU Soviet Union CI Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	CG	Kongo	KP			
C1 Côte d'Ivoire LI Liechtenstein TD Tschad CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	CH	Schweiz	KR			5
CM Kamerun LK Sri Lanka TG Togo CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein		
CS Tschechoslowakei LU Luxemburg US Vereinigte Staaten von Amer	CM	Kamerun	LK	Sri Lanka		
	cs	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	-	
DE DEUSCHARD MC MOREO .	DE	Deutschland	MC	Monaco ·		Toronigie Station Von America
DK Dånemark MG Madagaskar	DK	Dånemark	MG			

Neue Salzform

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die neue Salzform eines bekannten pharmazeutischen Wirkstoffes, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt wird.

Bekannter technischer Hintergrund

Aus dem europäischen Patent 166 287 ist die Verbindung 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol bekannt.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine neue Salzform des 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalzes, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie

- einen Wassergehalt von 4,0-4,5 % aufweist,
- einen Schmelzpunkt von ca. 150-153°C hat,
- schwerlöslich in Aceton ist und
- in Form kubischer Kriställchen kristallisiert.

Die erfindungsgemäße neue Salzform, die aufgrund des Wassergehaltes von 4,0 bis 4,5 % als Monohydrat bezeichnet werden kann, unterscheidet sich von einer weiteren Hydratform (die als 1,5-Hydrat bezeichnet werden kann und die einen Wassergehalt von 6,0-6,5 % aufweist, einen Schmelzpunkt von 137-140 C hat, leichtlöslich in Aceton oder anderen niederen Ketonen ist und in Form feiner Nadeln kristallisiert) in überraschender und vorteilhafter Weise.

Das erfindungsgemäße Monohydrat besitzt in wäßrigem Phosphatpuffer (pH 7,4) bei 20° C eine 5- bis 10-fach höhere Lösegeschwindigkeit als das 1,5-Hydrat. Darüberhinaus weist das Monohydrat - gemessen in Anwesenheit von Bodenkörper - eine etwa doppelt so große Grenzlöslichkeit (13 x 10° mol/l) in Phosphatpuffer (bei 20° C, pH 7,4) auf wie das 1,5-Hydrat (Grenzlöslichkeit 6,2 x 10° mol/l).

Weiterhin erweist sich das Monohydrat überraschenderweise als nicht hygroskopisch. So nimmt es bei Temperaturen von 20 bzw. 30°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80 % bei der Lagerung kein Wasser auf (keine Umwandlung in das 1,5-Hydrat!).

Das Verfahren zur Herstellung des Monohydrates, das ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist, erweist sich ebenfalls als besonders vorteilhaft, da das Monohydrat durch Vorlegen der freien Verbindung in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, durch Zugabe von Natronlauge sofort in besonders reiner Form erhalten wird (Auskristallisieren des in Aceton schwer löslichen Monohydrats im Gegensatz zum 1,5-Hydrat, das in Aceton leicht löslich ist). Alternativ kann das Monohydrat durch Auflösen des 1,5-Hydrates in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, zur Kristallisation gebracht werden.

Als niedere Ketone seien beispielsweise Ethylmethylketon (2-Butanon), Methylisobutylketon (4-Methyl-2-pentanon) oder Diethylketon (3-Pentanon) genannt.

Beispiele

1. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimi-dazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g (26,08 mMol) 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]--1H-benzimidazol werden in 50 ml Aceton unter schwachem Erwärmen gelöst. Durch Zusatz einer Lösung von 1,054 g Natriumhydroxid (26,34 mMol) in 3 bis 30 ml Wasser entsteht die Titelverbindung, welche beim Abkühlen unter Rühren auskristallisiert. Ausbeute: 9,72 g = 92 % d.Th. (Wassergehalt: 4,0 %).

2. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimi-dazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g (26,08 mMol) 5-Difluormethoxy-2-[3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]--1H-benzimidazol werden in 50 ml Ethylmethylketon unter schwachem Erwärmen gelöst. Durch Zusatz einer Lösung von 1,054 g Natriumhydroxid (26,34 mMol) in 3 bis 30 ml Wasser entsteht die Titelverbindung, welche beim Abkühlen unter Rühren auskristallisiert. Ausbeute: 9,62 g = 91 % d.Th. (Wassergehalt: 4,0 %).

3. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimi-dazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-1,5-hydrat werden unter schwachem Erwärmen in 40 - 80 ml Aceton gelöst. Beim Abkühlen und Rühren der Lösung (ca. 20 Std.) kristallisiert das Monohydrat aus. Ausbeute: 9,10 g = 93,2 % d.Th. (Wassergehalt 4,2 %).

4. <u>5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimi-dazol-Natriumsalz-monohydrat</u>

10 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimida-zol-Natriumsalz-1,5-hydrat werden unter schwachem Erwärmen in 40 - 80 ml Ethylmethylketon gelöst. Beim Abkühlen und Rühren der Lösung (ca. 20 Std.) kristallisiert das Monohydrat aus. Ausbeute: 9,25 g = 94,9 % d.Th. (Wassergehalt: 4.1 %).

Ž.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Das erfindungsgemäße Monohydrat stellt eine neue Salzform des 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol dar, die sich in hervorragender Weise sowohl für die Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes, als auch für die Anwendung am Patienten eignet.

Bei der Herstellung der neuen Salzform kann auf ein wohlfeiles, wenig toxisches Lösungsmittel (Aceton) zurückgegriffen werden, das gut wieder aufgearbeitet und daher im Kreisprozess wieder eingesetzt werden kann. Das Monohydrat selbst fällt sofort in besonders reiner, kristalliner Form an, die gut abgesaugt und leicht getrocknet werden kann.

Aufgrund des konstanten Wassergehaltes des Monohydrates und aufgrund der Tatsache, daß das Monohydrat nicht hygroskopisch ist, erscheint diese Salzform, durch deren Einsatz ein konstanter Wirkstoffgehalt in besonderer Weise gewährleistet ist, hervorragend geeignet für alle Arzneimittelformulierungen, in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegt (z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln etc.).

Aufgrund der hohen Lösegeschwindigkeit und der hohen Grenzlöslichkeit ist die neue Salzform besonders gut geeignet für alle Darreichungsformen, bei denen eine schnelle und quantitative Auflösung des Wirkstoffes und somit ein rascher und sicherer Wirkungseintritt gewährleistet sein muß. Besonders geeignet ist die neue Salzform daher für die orale Applikation.

Bei der Humananwendung hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, die neue Salzform bei der oralen Anwendung in einer Tagesdosis von 10 bis 60 mg, vorzugsweise 20 bis 40 mg {bezogen auf die freie Verbindung 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol} zu verabreichen.

Patentansprüche

- 1. Hydrat des 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalzes, das aufgrund seines Wassergehaltes in etwa als Monohydrat bezeichnet werden kann.
- 2. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wassergehalt 4,0-4,5% beträgt.
- 3. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Schmelzpunkt ca. $150-153^{\circ}\mathrm{C}$ beträgt.
- 4. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es schwerlöslich in Aceton ist.
- 5. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form kubischer Kriställchen kristallisiert.
- 6. Verfahren zur Herstellung des Hydrates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]--1H-benzimidazol in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, mit Natronlauge umsetzt und das auskristallisierende Hydrat abtrennt.
- 7. Verfahren zur Herstellung des Hydrates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-1,5-hydrat in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, auflöst und das auskristallisierende Hydrat abtrennt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/01057

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
According	to International Patent Classification (IPC) or to both Nati	ional Classification and IPC		
Int.	C1.5 C 07 D 401/12 A 61 K 31/4	415 A 61 K 31/44		
II. FIELD	SEARCHED			
	Minimum Documer			
Classificati	on System	Classification Symbols		
Int.				
	Documentation Searched other t to the Extent that such Documents	han Minimum Documentation are Included in the Fields Searched •		
III. DOCI	JMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to Claim No. 13	
Category *	Citation of Document, 11 with Indication, where app	ropnate, of the relevant passages		
A	EP, A, 0166287 (BYK GULDEN LO FABRIKGESELLSCHAFT) 2 Jar (cited in the application	nuary 1986		
"A" do col "E" est fili "L" do wh cit "O" do ott "P" do lat	al categories of cited documents: 19 cument defining the general state of the art which is not natidered to be of particular relevance flier document but published on or after the international ng date cument which may throw doubts on priority claim(s) or lich is cited to establish the publication date of another ation or other special reason (as specified) cument referring to an oral disclosure, use, exhibition or nears cument published prior to the international filing date but er than the priority date claimed	"T" later document published after to repriority date and not in conflicted to understand the principle invention "X" document of particular relevant cannot be considered novel or involve an inventive step "Y" document of particular relevant cannot be considered to involve document is combined with one ments, such combination being in the art. "A" document member of the same	ct with the application but a or theory underlying the ce; the claimed invention cannot be considered to ce; the claimed invention an inventive step when the or more other such docupations to a person skilled patent family	
Date of th	e Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Se		
21 Au	gust 1991 (21.08.91)	3 October 1991 (03.10	.91)	
Internatio	nal Searching Authority	Signature of Authorized Officer		
Europ	ean Patent Office			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9101057 SA 47849

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/09/91

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report EP-A- 0166287	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
	02-01-86	AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	578703 4364085 1254215 61022079 4758579	03-11-88 19-12-85 16-05-89 30-01-86 19-07-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/01057

1. KLASSIFIKATION DES ANM	ELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren 1	Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)	
Nach der Internationalen Patenti Int.C1.5	dassifikation (IPC) oder nach der nationalen k C 07 D 401/12 A 61	Classifikation and der IPC K 31/415 A 61 K 31	/44
II. RECHERCHIERTE SACHGE	BIETE		
	Recherchierter Mi	ndestprüfstoff ⁷	
Klassifikationssytem	K	assifikationssymbole	
Int.Cl.5	C 07 D 401/00 A	61 K 31/00	
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff ge- unter die recherchierten	börende Veröffentlichungen, soweit diese Sachgebiete fallen ⁸	
III. EINSCHLAGIGE VEROFFE	NTLICHUNGEN ⁹		·
Art.º Kennzeichnung de	r Veröffentlichung 11 , soweit erforderlich unte	r Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
CHEMIS	0166287 (BYK GULDEN LOME SCHE FABRIKGESELLSCHAFT) nmeldung erwähnt)	2. Januar 1986 (in	
"A" Veröffentlichung, die de definiert, aber nicht als "E" ähteres Dokument, das i tionalen Anmeldedatum "L" Veröffentlichung, die ge zweifelhaft erscheinen z fentlichungsdatum einer nannten Veröffentlichun anderen besonderen Gri "O" Veröffentlichung, die si eine Benutzung, eine A bezieht		"I" Spätere Veröffentlichung, die nach dem meddedatum oder dem Prioritätsdatum vist und mit der Anmeldung nicht kollidik Verständnis des der Erfindung zugrunde oder der ihr zugrundeliegenden Theorie "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut te Erfindung kann nicht als nen oder an keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeut te Erfindung kann nicht als auf erfinder ruhend betrachtet werden, wenn die Vereiner oder menreren anderen Veröffentligerie in Verbindung gebracht wird und einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber Absendedatum des internationalen Recht 0 3. 10.	erorienticat worden ert, sondern nur zum liegenden Prinzips angegeben ist ung: die beanspruch- f erfinderischer Tätig- ung; die beanspruch- ischer Tätigkeit be- öffentlichung mit chungen dieser Kate- liese Verbindung für Patentfamilie ist 91
Internationale Recherchenbehöre	de	Unterschrift des bevollmächtigten Bedies	nsteten
EUROP	AISCHES PATENTAMT	Falk Heck	teck

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9101057 SA 47849

ጽ

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/09/91 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgli Pater	ed(er) der ntfamilie	Datum der Veröffentlichun
EP-A- 0166287	02-01-86	7.0 7.	578703 4364085 1254215 61022079 4758579	03-11-88 19-12-85 16-05-89 30-01-86 19-07-88